AUS DEM PHYSIOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BERLIN

DIE REAKTION DES DENERVIERTEN NEBENNIERENMARKES AUF HUMORALE SEKRETIONSREIZE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

VORGELEGT VON

HANS-JÜRGEN SIEHE
AUS COTTBUS

TAG DER PROMOTION: 19. MAI 1934

WÜRZBURG
DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ A.G.
1934

353

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan:	Prof. Dr. *Gocht*
Referent:	Priv.-Doz. Dr. *W. Feldberg*
Korreferent:	Prof. Dr. *Trendelenburg*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderabdruck aus
Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere.
234. Band, 2. Heft.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550815_0056

In der vorliegenden Arbeit habe ich die sympathischen Nerven zu den Nebennieren von Katzen durchschnitten und degenerieren lassen. 2—4 Wochen später habe ich untersucht, ob das sympathisch denervierte Nebennierenmark noch auf humorale Sekretionsreize wie Acetylcholin, Histamin und Pepton mit einer Adrenalinabsonderung reagiert, oder ob sich Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit des denervierten Nebennierenmarkes gegenüber den normal innervierten Nebennieren nachweisen lassen.

Während zahlreiche Untersuchungen über die sekretorische Fähigkeit der Nebennieren auf reflektorischem Wege und durch elektrische Reizung der Nervi splanchnici vorliegen, sind unsere Kenntnisse über die Sekretionsfähigkeit der Nebennieren nach Degeneration der sympathischen Nerven unvollständige. Das liegt zum Teil daran, daß bisher im wesentlichen nur der nervöse Weg zum Studium der Adrenalinabsonderung aus den Nebennieren beschritten worden ist. Unsere Kenntnis, daß verschiedene Gifte durch direkte Einwirkung auf die Nebennieren eine Adrenalinabsonderung hervorrufen können, sind erst jüngeren Datums. Diese Gifte können aber gut dazu verwendet werden, die Reaktionsfähigkeit des denervierten und die des normal innervierten Nebennierenmarkes miteinander zu vergleichen.

Bisher ist die Wirkung dieser Gifte auf das Nebennierenmark nur *unmittelbar* nach Durchschneiden der Nervi splanchnici untersucht worden. Durch diese Untersuchungen wurde erwiesen, daß die Gifte nicht zentral, sondern peripher im Nebennierenmark selber angreifen. Es ist aber nicht untersucht worden, wie sich das Nebennierenmark gegen diese Gifte verhält, wenn die sympathischen Fasern längere Zeit vorher durchschnitten worden waren, so daß sie degenerieren konnten.

Wir finden in der Literatur überhaupt nur vereinzelte Angaben über die Frage, ob das Nebennierenmark nach Degeneration der sympathischen Fasern noch Adrenalin absondert. Hierher gehören einmal Untersuchungen über den Adrenalingehalt der denervierten Nebennieren. Diese sollen noch große Mengen Adrenalin enthalten[1]. Von einigen Autoren[2, 3] wird sogar angegeben, daß der Adrenalingehalt der entnervten Nebennieren überhaupt keine Änderung erfährt. *Hiroyama* fand

[1] *Fujii, I.:* Tohoku J. exper. Med. 5, 566 (1924/25). — [2] *Hiroyama, K.:* Z. exper. Path. u. Ther. 7, 649 (1911). — [3] *Hoshi, T.:* Mitt. Path. u. path. Anat. Univ. Sendai 3, 328 (1926).

z. B. keinen Unterschied im Adrenalingehalt der 3 Monate vorher entnervten Nebenniere gegenüber der normal innervierten Nebenniere des Kaninchens. Aus diesen Ergebnissen sind aber nicht ohne weiteres Schlüsse auf die adrenalinabsondernde Fähigkeit der Nebennieren zu ziehen.

Für die Frage der Sekretionsfähigkeit der denervierten Nebenniere sind weiter die Untersuchungen über den Adrenalingehalt des Nebennierenvenenblutes heranzuziehen. Dieses soll nach *Tscheboksaroff* [1] und *O'Connor* [2] viel weniger oder überhaupt kein Adrenalin enthalten, wenn die Nebennieren denerviert sind. Auch *Stewart* und *Rogoff* [3] fanden im allgemeinen nach der Splanchnikotomie fast kein Adrenalin im Nebennierenvenenblut. Doch beobachteten sie auch Ausnahmen. Der Wert dieser Befunde wird aber zweifelhaft, wenn wir bedenken, daß die Frage, ob es überhaupt eine „Ruhesekretion" der Nebennieren gibt, noch fraglich und zumindest unentschieden ist.

Eine wirkliche Adrenalinabsonderung der Nebennieren nach Degeneration der sympathischen Fasern wurde, soweit wir feststellen konnten, bisher nur von *Zwemer* und *Newton* [4] gefunden. Sie zeigten, daß Anoxämie der Nebennieren, die durch Kompression der Bauchaorta direkt unterhalb des Zwerchfells hervorgerufen wurde, einen Sekretionsreiz der Nebennieren darstellt. Diese, auf Anoxämie der Nebennieren auftretende Adrenalinabsonderung, die nicht mit der zentral ausgelösten Adrenalinabsonderung bei Sauerstoffmangel zu verwechseln ist, trat auch auf, wenn die Nebennieren einige Wochen vorher sympathisch denerviert worden waren.

Im hiesigen Institut wurde kürzlich eine Methode ausgearbeitet [5,6,7], die sich wegen ihrer großen Einfachheit zum Studium der adrenalinabsondernden Wirkung von Giften besonders eignet. Die Methode beruht darauf, daß das Gift in nur geringer Menge unmittelbar oberhalb der Nebennieren in die Bauchaorta injiziert wird, die unterhalb derselben abgebunden sind, so daß das Gift in noch verhältnismäßig unverdünntem Zustand an die Nebennieren gelangt. Bewirkt es eine Absonderung von Adrenalin, so gelangt dieses in den Kreislauf und wirkt blutdrucksteigernd. Diese Blutdrucksteigerung muß nach Entfernen der Nebennieren, wenn sie wirklich nur auf der Adrenalinabsonderung beruht, ausbleiben und selbst bei intravenöser Injektion sehr viel geringer sein. Mit dieser Methode wurden verschiedene im Körper vorkommende Stoffe, wie Histamin [6], Cholin [7], Acetylcholin [5, 7] und Pepton [8] untersucht. Von *Gutmann* wurden die bei dieser Methode wirksamen Schwellenwerte des Acetylcholins für das Nebennierenmark festgestellt. Es ergab sich dabei, daß das Acetylcholin sich besonders gut auch für quantitative Untersuchungen über die Funktion des Nebennierenmarkes eignet. Es ist z. B. möglich, die Schwellenwerte des Acetylcholins auf die Nebennieren vor und nach Degeneration der sympathischen Nerven miteinander zu vergleichen, und dadurch Auskunft zu erhalten, ob sich die Sekretionsfähigkeit des Nebennierenmarkes durch die nervöse

[1] *Tscheboksaroff, M.:* Pflügers Arch. **137**, 59 (1910). — [2] *O'Connor, I. M.:* Arch. f. exper. Path. **67**, 195 (1912). — [3] *Stewart, G. N.* and *I. M. Rogoff:* J. of Pharmacol. **10**, 1 (1917); J. of Physiol. **48**, 397 (1919). — [4] *Zwemer, R. L.* and *H. F. Newton:* Amer. J. Physiol. **85**, 507 (1928). — [5] *Feldberg, W.* u. *B. Minz:* Arch. f. exper. Path. **164**, 66 (1931). — [6] *Szczygielski, I.:* Arch. f. exper. Path. **166**, 319 (1932). — [7] *Gutmann, P.:* Arch. f. exper. Path. **166**, 612 (1932). — [8] *Lubenoff:* Inaug.-Diss Berlin 1933.

Degeneration geändert hat. Diese Untersuchungen habe ich auf Veranlassung von Herrn Dr. *Wilhelm Feldberg* in der vor liegenden Arbeit ausgeführt.

Methode.

Die Versuche wurden an Katzen ausgeführt. In einer aseptischen Voroperation wurden beide Nebennieren sympathisch denerviert. Dazu wurden entweder nur beide Nn. splanchnici durchschnitten oder es wurden außerdem noch die oberen abdominalen Grenzstrangganglien des Bauchsympathicus mitentfernt. Das Durchschneiden der Nn. splanchnici und das Entfernen der Grenzstrangganglien wurde von retroperitoneal ohne Eröffnung der Bauchhöhle ausgeführt. Der eigentliche Versuch wurde 2—6 Wochen später ausgeführt. Nach Beendigung desselben wurde stets festgestellt, ob beide Splanchnici wirklich durchschnitten und die oberen abdominalen Grenzstrangganglien entfernt worden waren.

Zur Ausführung des eigentlichen Versuches wurden die Katzen mit Äther narkotisiert. Die beiden Nn. vagi wurden am Halse durchschnitten; die beiden Carotiden wurden unterbunden; in die Trachea wurde eine Kanüle eingebunden und künstliche Atmung eingeleitet. Danach wurde das Rückenmark vom zweiten Halswirbel aus nach der von *Burn* und *Dale*[1] angegebenen Methode freigelegt und durchschnitten. Hirn und Rückenmark wurden ausgebohrt. Mit der Ätherdarreichung wurde danach aufgehört. Der arterielle Blutdruck wurde mit einem offenen Hg-Manometer in der linken Carotis gemessen.

Zur Verkleinerung des Kreislaufes wurde die Katze eviszeriert, indem die Arteria mesenterica superior, mesenterica inferior, coeliaca und die Pfortader doppelt unterbunden und durchschnitten wurden. Das Rectum wurde möglichst weit caudal und der Magen an der Kardia mit starken Fäden doppelt unterbunden und durchschnitten. Zur weiteren Verkleinerung des Kreislaufes wurde die Aorta und die Vena cava unterhalb der linken Niere abgebunden. Die Nieren wurden durch Unterbinden der Nierenvenen und Nierenarterien ebenfalls ausgeschaltet. In den zentralen Stumpf der Arteria coeliaca wurde eine kleine Kanüle eingebunden, die mit Ringer gefüllt wurde und deren freies Ende mit einem Gummischlauch verschlossen war. Durch diesen Schlauch wurden die Injektionen der Drogen mit einer Spritze gemacht. Mit einer zweiten Spritze wurde Ringerlösung nachgespritzt, damit die gesamte injizierte Droge in den Kreislauf gelangte. Bei dieser Injektionsart wird das Gift direkt oberhalb der Nebennieren in die Bauchaorta gespritzt und wirkt auf diese noch in verhältnismäßig unverdünntem Zustande ein. Zur intravenösen Injektion wurde außerdem eine Kanüle in die Jugularvene eingebunden,

Ich verwendete folgende Präparate zur Injektion: Acetylcholinchlorid in Trockenampullen zu 100 mg; Histaminchloranhydrid (Imido) in $1^0/_{00}$iger Lösung; Pepton-Roche. Alle Präparate stammten von der Firma Hoffmann-La Roche und wurden mir von dieser für meine Versuche überlassen. Ich danke der Firma auch an dieser Stelle für ihr Entgegenkommen. — Atropin wurde als 1%ige Atropinsulfatlösung verwendet. Die Lösungen wurden vor jedem Versuch frisch verdünnt bzw. neu hergestellt.

Versuchsergebnisse.

Die sympathisch entnervte Nebenniere reagiert noch auf humorale Reize wie Acetylcholin, Histamin und Pepton mit einer Adrenalinabsonderung, die an der blutdrucksteigernden Wirkung dieser Gifte bei Injektion in den zentralen Stumpf der Arteria coeliaca kenntlich ist.

Abb. 1 zeigt die Wirkung von nur 0,002 mg Acetylcholin auf die Nebennieren, die 43 Tage vorher sympathisch denerviert worden waren. Um die blutdrucksenkende Wirkung des Acetylcholins auszuschalten, hatte

[1] *Burn, I. H.* and *H. H. Dale:* J. of Pharmacol. **6**, 147 (1914).

die Katze vorher 0,2 mg Atropin intravenös injiziert erhalten. Der Blutdruckanstieg beruht ausschließlich auf abgesondertem Adrenalin und bleibt darum nach Entfernen der Nebennieren vollständig aus. Für diesen auf Adrenalinabsonderung beruhenden Blutdruckanstieg ist sowohl die lange Latenz charakteristisch, die zwischen Injektion und Beginn des Anstieges besteht, als auch eine starke Herzbeschleunigung, die mit dem bloßen Auge an dem Schnellerwerden der pulsatorischen Schwankungen des Quecksilbermanometers während des Versuches leicht wahrgenommen werden konnte.

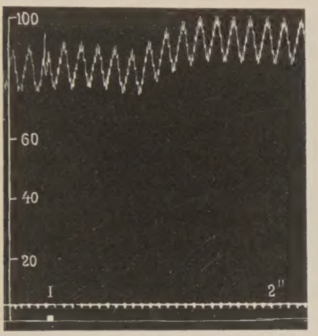

Abb. 1.

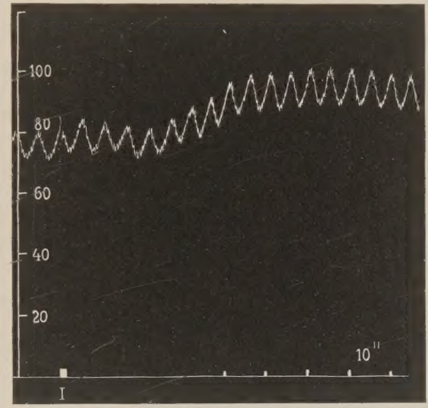

Abb. 2.

Abb. 1 (arterieller Blutdruck einer hirn- und rückenmarklosen Katze mit verkleinertem Kreislauf, deren Nebennieren 43 Tage vorher sympathisch denerviert worden waren; kurz vorher 0,2 mg Atropin intravenös.) zeigt die auf Adrenalinabsonderung beruhende blutdrucksteigernde Wirkung von nur 0,002 mg Acetylcholin auf die entnervten Nebennieren bei Injektion in den zentralen Stumpf der Art. coeliaca. In dieser und den folgenden Abbildungen ist der Augenblick der Injektion auch an der arteriellen Blutdruckkurve durch Druck auf den zum Manometer führenden Schlauch angegeben. Die untere Linie stellt die Nullinie des Blutdruckes dar; die Skala links gibt die Höhe des Blutdruckes in mm-Hg wieder. Die mittlere Kurve zeigt die Zeit in 2 Sek. an.

Abb. 2 (Fortsetzung von Abb. 1) zeigt die auf Adrenalinabsonderung beruhende blutdrucksteigernde Wirkung von 100 mg Pepton-Roche auf die entnervten Nebennieren bei Injektion in den zentralen Stumpf der Art. coeliaca. Zeit in 10 Sek.

Wurde dieselbe Menge Acetylcholin intravenös injiziert, so war sie wirkungslos, da die bei dieser Injektionsart die Nebennieren erreichenden Acetylcholinmengen unterschwellig waren. War die Atropinisierung nicht vollständig, so konnte es bei intravenöser Injektion sogar zu einer Blutdrucksenkung kommen.

Ich habe in 5 Versuchen die Acetylcholinmengen bestimmt, die bei Injektion in den zentralen Stumpf der Arteria coeliaca noch eine eben am Blutdruckanstieg erkennbare Adrenalinabsonderung hervorrufen. Es waren das bei zwei Versuchen 0,002 mg, bei einem 0,01 mg und bei einem 0,02 mg Acetylcholinchlorid. Das entspricht ungefähr den Schwellenwerten, die *Gutmann* [1] unter Verwendung derselben Versuchsanordnung für die adrenalinabsondernde Wirkung bei Nebennieren

[1] *Gutmann:* a. a. O.

gefunden hat, deren sympathische Fasern nicht degeneriert waren. *Gutmann* gibt als Schwellenwerte 0,001—0,005 mg an.

Injizierte ich große Mengen Acetylcholin, z. B. 0,1—0,2 mg, so fiel der auf Adrenalinabsonderung beruhende Blutdruckanstieg viel stärker aus; bei mehrfacher Wiederholung der Injektion wurden annähernd gleich starke Blutdruckanstiege erhalten.

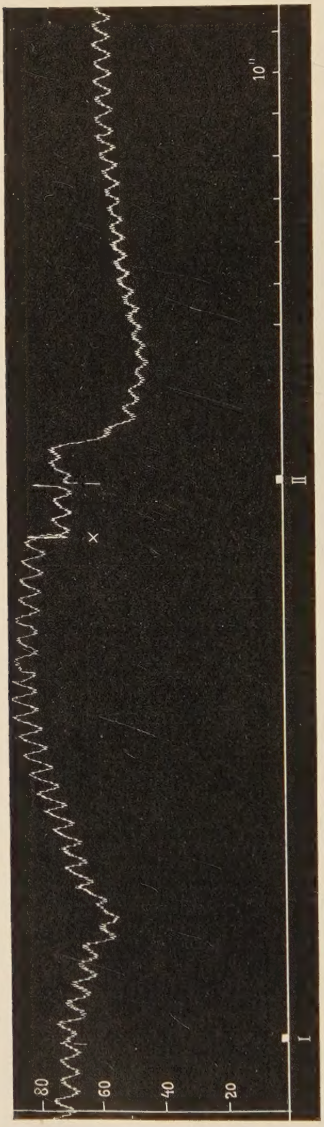

Abb. 3 (arterieller Blutdruck einer hirn- und rückenmarklosen Katze mit verkleinertem Kreislauf, deren Nebennieren 28 Tage vorher sympathisch denerviert worden sind; kurz vorher intravenöse Injektion von 0,2 mg Atropin) zeigt die auf Adrenalinabsonderung beruhende blutdrucksteigernde Wirkung von 0,003 mg Histamin auf die entnervten Nebennieren bei Injektion in den zentralen Stumpf der Art. coeliaca (I); bei II Injektion von 0,003 mg Histamin intravenös. Beim Kreuz (×) wurde das Kymographion vorübergehend angehalten.

Die adrenalinabsondernde Wirkung von 100 mg Pepton-Roche wird durch Abb. 2 veranschaulicht, die von derselben Katze stammt wie Abb. 1. Ob die Nebennieren nach Degeneration der sympathischen Fasern auf Pepton empfindlicher sind als die normal innervierten, haben wir nicht näher verfolgt. Abb. 3 zeigt die adrenalinabsondernde Wirkung von Histamin an einer Katze, deren Nebennieren 28 Tage vorher sympathisch denerviert worden waren. Injektion von 0,003 mg Histamin in den zentralen Stumpf der Arteria coeliaca bewirkt bei dieser Katze mit verkleinertem Kreislauf nach einer anfänglichen Senkung einen vorübergehenden Anstieg bis über das Ausgangsniveau. Die Senkung beruht auf der direkten blutdrucksenkenden Wirkung des Histamins; sie ist darum viel ausgeprägter, wenn man dieselbe Menge Histamin intravenös injiziert. Das ist bei Kurve II, Abb. 3 der Fall. Der vorübergehende Blutdruckanstieg von Kurve I beruht dagegen ausschließlich auf Adrenalinabsonderung aus den Nebennieren; er bleibt darum nach Entfernen der Nebennieren aus. Bei intravenöser Injektion derartig kleiner Histaminmengen bleibt er entweder ebenfalls aus, wie z. B. in Kurve II, Abb. 3, oder ist nur angedeutet.

Wenn ich auch keine genaueren Bestimmungen über die Schwellenwerte der adrenalinabsondernden Wirkung von Histamin an den Nebennieren nach Degeneration der sympathischen Fasern ausgeführt habe, so fand ich doch bei einzelnen Versuchen bereits äußerst geringe Histaminmengen wirksam, die den von *Szczygielski* [1] angegebenen Schwellenwerten entsprechen. In einigen Versuchen führte die Injektion von 0,0005 mg Histamin z. B. zu einem späten, ausschließlich auf Adrenalinabsonderung beruhenden Blutdruckanstieg. Es kommt bei diesen geringen Histaminmengen nicht zu einer vorhergehenden geringen Blutdrucksenkung. Eine ähnliche Beobachtung hat schon *Szczygielski* für die Wirkung von Histamin auf die normal innervierte Nebenniere gemacht.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Aus meinen Versuchen geht hervor, daß die Nebennieren nach Degeneration der sympathischen Fasern auf humorale Reize, wie Acetylcholin, Histamin und Pepton mit einer Adrenalinabsonderung reagieren. Es hat sich weiter gezeigt, daß sich die Empfindlichkeit der Nebennieren auf Acetylcholin durch die Degeneration kaum, wenn überhaupt, verändert. Es gelingt auch durch wiederholte Einwirkung der Gifte wiederholt, eine Adrenalinabsonderung hervorzurufen. Diese Befunde zeigen, daß die adrenalinabsondernde Fähigkeit der Nebennieren von ihrer Innervation unabhängig ist, und daß die sympathischen Nerven gewissermaßen nur absondernde Nerven darstellen können, daß die Bildung des Adrenalins in den Nebennieren dieser nervösen Kontrolle anscheinend aber nicht untersteht oder nicht zu unterstehen braucht. Diese Befunde stimmen gut überein mit den neueren Vorstellungen [2, 3] über die Adrenalinabsonderung bei der Splanchnicusreizung. Nach dieser Vorstellung würde der Splanchnicus nicht direkt auf das Nebennierenmark wirken, sondern in diesem Acetylcholin oder einen acetylcholinähnlichen Cholinester frei machen, welcher erst die Adrenalinsekretion aus den Nebennieren bewirkt. Der Sekretionsmechanismus geht also auch hier erst über ein Gift. Die Funktion der Nebennierenzellen ist somit, wie die der übrigen vegetativ innervierten Organe, von ihrer Innervation unabhängig; diese übt nur einen regulierenden — fördernden oder hemmenden — Einfluß aus.

Zusammenfassung.

Das Nebennierenmark von Katzen, denen 2—6 Wochen vorher die Nn. splanchnici durchschnitten und die oberen Abdominalganglien der Grenzstränge entfernt worden sind, reagiert noch auf humorale, adrenalinabsondernde Sekretionsreize wie Acetylcholin, Histamin und Pepton. Es bestehen auch keine quantitativen Unterschiede in der Empfindlichkeit der Nebennieren nach Degeneration der sympathischen Fasern diesen Giften gegenüber.

[1] *Szczygielski:* a. a. O. — [2] *Feldberg, W.* u. *B. Minz:* Pflügers Arch. **233**, 645 (1933). — [3] *Feldberg, W., B. Minz* and *H. Tzudzimura:* J. of Physiol. (im Druck).

Vita.

Verfasser vorliegender Arbeit wurde am 17. September 1908 in Cottbus geboren. Er besuchte die Vorschule des Realgymnasiums in Allenstein, danach Eintritt in die Kadettenanstalt in Wahlstatt bei Liegnitz. Später 4 Jahre Besuch des Werner-Siemens-Realgymnasiums, Berlin-Schöneberg, dann 1 Jahr im Friderzianum, einer deutschen Auslandsschule in Davos (Schweiz). Das Reifezeugnis erhielt er schließlich nach Absolvierung der Primen im Helmholtz-Realgymnasium zu Berlin-Schöneberg, Ostern 1928.

Zu dieser Zeit erfolgte auch die Eintragung in die Medizinische Fakultät der Universität Berlin. Nach 4 Semestern wurde die zahnärztliche Vorprüfung mit „Gut" bestanden, am 11. Februar 1933 Beendigung des zahnärztlichen Staatsexamens mit derselben Note.

Hans-Jürgen Siehe.